



**Vlaanderen**  
is omgeving



## Onderzoek naar het verband tussen luchtvervuiling en het ziekteverloop als gevolg van COVID-19

 **Eindrapport**

DEPARTEMENT  
**OMGEVING**

[omgevingvlaanderen.be](https://omgevingvlaanderen.be)

## ONDERZOEK NAAR HET VERBAND TUSSEN LUCHTVERVUILING EN HET ZIEKTEVERLOOP ALS GEVOLG VAN COVID-19

Blootstelling aan luchtverontreiniging zoals fijn stof (PM), stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) en koolstofdeeltjes dragen bij aan de ziektelast in de bevolking. Studies tonen aan dat blootstelling aan luchtvervuiling het risico verhoogt op het ontwikkelen van aandoeningen die verband houden met het ademhalingssysteem, zoals asthma, COPD en acute luchtweginfecties. In deze studie werd onderzocht of blootstelling aan luchtverontreiniging (korte- en langetermijn) geassocieerd is met de ernst van het verloop van een COVID-19 infectie, in een cohort van COVID-19 patiënten opgenomen in het ziekenhuis.

---

Dit rapport bevat de mening van de auteur(s) en niet noodzakelijk die van de Vlaamse Overheid.

---

### COLOFON

#### Verantwoordelijke uitgever

Peter Cabus  
Departement Omgeving  
Vlaams Planbureau voor Omgeving  
Koning Albert II-laan 20 bus 8, 1000 Brussel  
vpo.omgeving@vlaanderen.be  
www.omgevingvlaanderen.be

#### Auteurs

Stijn Vos - UHasselt  
Esmée Bijmens - UHasselt  
Tim Nawrot - UHasselt

#### Wijze van citeren

Vos S., Bijmens E., Nawrot T. (2022). *Onderzoek naar het verband tussen luchtvervuiling en het ziekteverloop als gevolg van covid-19.*

### PARTNERS



////////////////////////////////////

# Onderzoek naar het verband tussen luchtvervuiling en het ziekteverloop als gevolg van COVID-19

Auteurs: Stijn Vos, Esmée Bijmens, Tim S. Nawrot / 11.03.2022

////////////////////////////////////

# 1 NEDERLANDSE SAMENVATTING

## 1.1 CONTEXT

Blootstelling aan luchtverontreiniging zoals fijn stof (PM), stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) en koolstofdeeltjes dragen bij aan de ziektelast in de bevolking. Studies tonen aan dat blootstelling aan luchtvervuiling het risico verhoogt op het ontwikkelen van aandoeningen die verband houden met het ademhalingsstelsel, zoals astma, COPD en acute luchtweginfecties. In deze studie werd onderzocht of blootstelling aan luchtverontreiniging (korte- en langetermijn) geassocieerd is met de ernst van het verloop van een COVID-19 infectie, in een cohort van COVID-19 patiënten opgenomen in het ziekenhuis.

## 1.2 METHODEN

283 COVID-19 patiënten werden gerekruteerd op het moment van opname in het ziekenhuis AZ Nikolaas (Sint-Niklaas). Daarnaast werden ook 45 patiënten gerekruteerd van de afdeling intensieve zorgen van het UZ Antwerpen (Antwerpen). De patiënten werden gerekruteerd van juni 2020 tot maart 2021. Verschillende klinische parameters en uitkomsten werden verzameld uit medische dossiers, waaronder de opnameduur, de 'early warning score' (EWS, een maat om snel de algemene graad van ziekte van een patiënt te bepalen gebaseerd op o.a. ademhalingsfrequentie, bloedsaturatie, temperatuur en bloeddruk), de verzadiging van zuurstof in bloed bij opname, en opname op intensieve zorg. Dagelijkse blootstellingsniveaus aan PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> en koolstofdeeltjes werden gemodelleerd met behulp van een ruimtelijk-temporeel model met hoge resolutie. De recente blootstelling werd gedefinieerd als de gemiddelde van de dagelijkse gemodelleerde blootstelling op het thuisadres 2 dagen en 7 dagen vóór opname. Daarnaast werden ook DLNM (Distributed lag non-linear models) gebruikt om associaties te onderzoeken met dag-specifieke blootstelling tot en met 30 dagen vóór de opname. Tenslotte werd als langetermijnblootstelling de gemiddelde dagelijkse gemodelleerde blootstellingen van 2016 tot en met 2019 op de woonlocatie genomen. Lineaire regressiemodellen werden gebruikt om de associaties tussen klinische uitkomsten en recente en chronische luchtverontreiniging-blootstelling te onderzoeken, waarbij rekening gehouden werd met mogelijke confounders zoals leeftijd, geslacht, BMI, de Charlson comorbidity index (een score die mortaliteit binnen 1 jaar voorspelt op basis van het voorkomen van onderliggende aandoeningen zoals tumoren, hart- en vaatziekten, en orgaanschade), de temperatuur op de dag van opname, seizoensaliteit en de datum van opname om mogelijke veranderingen in zorg en virusvarianten in rekening te brengen.

## 1.3 RESULTATEN

We zagen een significant verband tussen de duur van de hospitalisatie en blootstelling aan PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub> en NO<sub>2</sub> (zowel recente als chronische blootstelling). Gemiddeld nam de opnameduur met 1 tot 6 dagen toe voor een interkwartielafstand (IQR) toename van de gemiddelde blootstelling aan luchtverontreiniging in de week vóór

opname (PM<sub>2.5</sub>: +5.2 dagen, PM<sub>10</sub>: +3.6 dagen, NO<sub>2</sub>: +5.8 dagen). Voor koolstofdeeltjes was alleen de langtermijnblootstelling significant geassocieerd met de opnameduur. Langetermijnblootstelling op de woonlocatie was geassocieerd met 2 tot 3 dagen langere opnameduur (voor IQR stijging: PM<sub>2.5</sub>: +2.8 dagen, PM<sub>10</sub>: +2.1 dagen, NO<sub>2</sub>: +3.2 dagen, koolstofdeeltjes: +2.8 dagen). Het effect van IQR toename van chronische blootstelling aan luchtvervuiling was daarmee ongeveer vergelijkbaar met een toename aan leeftijd van 10 jaar. Bovendien was een toename van de blootstelling aan PM<sub>2.5</sub> en PM<sub>10</sub> één week vóór opname geassocieerd met een hogere early warning score (+0,40 en respectievelijk +0,29 voor een IQR toename van de blootstelling). Daarnaast observeerden we ook dat een IQR toename van de afstand van de woning tot aan een grote weg geassocieerd was met een kortere opnameduur van 2.2 dagen. Ook ruimtelijke parameters waren geassocieerd met de opnameduur. Voor IQR toename van het percentage aan hoog groen in dichte nabijheid van het woonadres (50 meter) nam de opnameduur af met 2.3 dagen. Dat effect staat echter niet los van luchtverontreiniging, aangezien de hoeveelheid aan hoog groen kort bij het woonadres significant gecorreleerd is met de luchtkwaliteit.

Verder zagen we dat de kans op opname op de afdeling intensieve zorg significant toenam bij stijgende blootstelling aan luchtvervuiling. Voor een IQR stijging van chronische blootstelling aan NO<sub>2</sub> en koolstofdeeltjes verdubbelde de kans voor opname op intensieve zorgen (Odds Ratio = 2.46, 95%BI: 1.79 tot 3.49 en 2.12, 95%BI: 1.57 tot 2.85 respectievelijk). Dit verband was ook significant met gemeten koolstofdeeltjes in bloed (Odds Ratio = 1.19, 95%BI: 1.00 tot 1.42), maar niet met gemeten koolstofdeeltjes in urine. We zagen geen associaties tussen blootstelling aan luchtverontreiniging en zuurstofsaturatie in het bloed of de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio op het moment dat de patiënt werd opgenomen. Dat we geen verbanden gevonden hebben met deze merkers kan mogelijk verklaard worden doordat er voor patiënten verschillende omstandigheden mogelijk waren vóór de opname in het ziekenhuis waar we niet voor konden controleren (bv. het extra toegediend krijgen van zuurstof in de ambulance).

## 1.4 CONCLUSIE

Blootstelling aan luchtverontreiniging was geassocieerd met opnameduur, EWS-scores op het moment van opname, en de kans op opname op de intensieve zorg. Deze resultaten impliceren een verband tussen blootstelling aan luchtverontreiniging en de ernst van een COVID-19 infectie, en een significante invloed van luchtverontreiniging op de druk op medische zorgsystemen tijdens de COVID-19 pandemie.

## 1.5 BELEIDSAANBEVELINGEN

- Epidemiologische studies naar de prognostische significantie van risicofactoren die uitgevoerd worden in de algemene bevolking of in patiëntengroepen zijn nodig voor de validatie van potentiële ziekteveroorzakende mechanismen. Studies als deze maken dus evidence-based geneeskunde mogelijk door risicofactoren te identificeren en experimentele bevindingen te vertalen in klinisch toepasbare strategieën voor preventie en ziektebeheer. Het is hierbij belangrijk dat data worden verzameld op individueel niveau. Dit is belangrijk vooreen goede blootstellingkarakterisatie, en omeen goed beeld te

krijgen van andere mogelijke belangrijke risicofactoren. Wij hebben de effecten van luchtverontreiniging vergeleken met andere gekende prognostische factoren die we mee in rekening brachten. Door de associatie tussen de bestudeerde klinische uitkomsten en luchtverontreiniging te vergelijken kunnen we aantonen dat het om klinisch relevante bevindingen gaat. Zo vonden we dat de effecten op de opnameduur van een IQR contrast in blootstelling aan luchtvervuiling qua grootte vergelijkbaar zijn met een effect van ongeveer 10 jaar leeftijdsverschil.

- Onze bevindingen tonen aan dat COVID-19 patiënten een gevoelige groep zijn waarbij relatief lage blootstelling aan luchtvervuiling bijdraagt aan klinisch belangrijke effecten. Bij de bescherming van gevoelige groepen, waaronder COVID-patiënten vallen, is bovenop een generiek luchtkwaliteitsbeleid extra gezondheidswinst te bereiken. Het betreft hier sterke associaties die niet enkel statistisch significant zijn, maar ook klinisch relevant en hiermee een hoge relevantie hebben voor de volksgezondheid. **Dit toont aan dat beleidsinspanningen voor luchtkwaliteit belangrijk zijn, in het bijzonder voor gevoelige groepen en zelfs bij relatief lage concentraties.**
- Causaliteit is belangrijk in de afstemming tussen epidemiologisch onderzoek en de beleidsimpact. Een troef van het huidige onderzoek, en een belangrijk criterium voor causaliteit zoals beschreven door Hill, is consistentie (1). Onze observatie dat het ziekteverloop bij COVID-19 patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen wordt beïnvloed door luchtverontreiniging is gekenmerkt door een sterke interne consistentie. Deze consistentie komt tot uiting bij verschillende klinische parameters (zowel de duur van de opname, het risico voor opname op intensieve zorg, en de 'early warning' score), was waarneembaar voor verschillende luchtpolluenten, en werd tenslotte gevonden voor zowel recente als langetermijnblootstelling; Deze resultaten waren onafhankelijk van belangrijke parameters gemeten op individueel niveau (waaronder socio-economische status) noch door de datum van opname. Sommige van de associaties werden bevestigd met een interne blootstellingsmerker aan luchtvervuiling (de koolstoflading in het bloed). Deze punten samen tonen aan dat er een consistent patroon in de gegevens aanwezig is, wat erop wijst dat de bevindingen geen toevalstreffers zijn.
- Zowel langetermijnblootstelling als dagelijkse variatie in luchtvervuiling zijn bepalend voor het ziekteverloop van COVID-19 patiënten. We adviseren om bij beleidsmaatregelen uit te gaan van de jaargemiddelde blootstelling van de algemene bevolking aan fijnstof (PM<sub>2.5</sub>) en stikstofdioxide als gezondheidskundig belangrijkste indicatoren voor luchtkwaliteit. We bevelen verdere maatregelen aan om die gemiddelde blootstelling te verlagen. Wanneer de langetermijnblootstelling afneemt zal doorgaans ook de piekbelasting afnemen.
- De effecten van stikstofdioxide en koolstofdeeltjes kunnen toegeschreven worden aan het gemotoriseerde wegverkeer, gezien dit de belangrijkste bron is van deze polluenten.
- Het terugdringen van het 'deken' van fijnstof draagt bij aan de gezondheidswinst die door luchtverontreiniging veroorzaakt wordt (in zowel COVID-19 als in niet-COVID-19 patiënten). Ammoniakreductie is een belangrijke maatregel die daartoe kan bijdragen. Door een verdere reductie van de emissies van ammoniak, als 'precursor' voor de vorming van secundair fijnstof, kan nog winst worden geboekt. Recent is aangetoond dat dit ook een kostenefficiënte beleids optie is (2).
- Angiotensin-convertering enzyme 2 (ACE2) studies hebben aangetoond dat variatie in het angiotensine 2 genotype belangrijk kan zijn bij het ziektebeeld van COVID. Verder onderzoek naar genetische en omgevingsinteracties kunnen bijdragen aan het verder ontrafelen van de mechanismen waarmee

luchtverontreiniging het ziekteverloop van COVID-19 kan bepalen. We zullen nagaan hoe we dit in toekomstig onderzoek kunnen integreren.



## 1.6 TABELLEN

*Tabel 1: Beschrijving van de demografische en medische karakteristieken van de studiepopulatie (n = 283).*

	Gemiddelde (+- SD)	Frequentie (%)
<b>Demografische karakteristieken</b>		
Leeftijd (jaar)	67.1 (+- 16.4)	
BMI	27.9 (+- 5.5)	
Geslacht		
• Man		156 (55.3%)
Ethniciteit		
• Kaukasisch		248 (87.9%)
• Noord-Afrikaans		21 (7.4%)
• Midden-Oostelijk		6 (2.1%)
• Aziatisch		6 (2.1%)
• Zwart-Afrikaans		1 (0.4%)
Opleidingsniveau		
• Laag		83 (29.4%)
• Gemiddeld		152 (53.9%)
• Hoog		47 (16.7%)
Rookstatus		
• Actief		8 (2.8%)
• Ex		124 (44.0%)
• Nooit		149 (52.8%)
• Passief		1 (0.4%)
<b>Medische karakteristieken</b>		
Bloed zuurstof saturatie (%)	95.81 (+- 4.05)	
CRP (mg/dL)	77.34 (+- 69.10)	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	286.23 (+- 88.80)	
Neutrofielen	5.65 (+- 3.40)	
Eosinofielen	0.05 (+- 0.26)	
Monocyten	0.93 (+- 1.81)	
Bloedplaatjes	214.71 (+- 83.39)	
Aantal patiënten intensieve zorgen		50 (17.7%)
Charlson comorbidity index		
• 0		73 (25.9%)
• 1-2		105 (37.2%)
• 3-4		61 (21.6%)
• >=5		44 (15.6%)



*Tabel 2: Beschrijvende karakteristieken van de gemiddelde blootstelling aan luchtvervuiling 2 dagen vóór opname, 7 dagen vóór opname en langetermijnblootstelling (gemiddelde blootstelling van 2016 tot en met 2019) in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .*

Blootstelling	Minimum	1ste kwartiel	Mediaan	3rde kwartiel	Maximum	IQR
<b>PM<sub>2.5</sub></b>						
2 dagen	3.85	7.20	10.32	10.32	49.35	3.12
7 dagen	3.79	8.70	11.24	16.08	30.84	7.38
Lange termijn	10.26	13.20	13.42	13.76	14.24	0.56
<b>PM<sub>10</sub></b>						
2 dagen	8.90	13.90	17.50	29.70	63.15	15.80
7 dagen	9.39	15.23	19.44	23.09	42.36	7.85
Lange termijn	15.50	20.87	21.26	21.63	22.75	0.76
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>						
2 dagen	0.10	0.40	0.85	42.77	294.70	42.37
7 dagen	0.11	0.47	0.94	47.55	160.20	47.08
Lange termijn	0.66	0.86	0.91	1.01	1.38	0.15
<b>NO<sub>2</sub></b>						
2 dagen	4.25	10.24	14.07	19.45	19.45	9.21
7 dagen	4.03	10.97	13.65	17.13	28.47	6.16
Lange termijn	10.72	15.97	17.77	20.01	30.43	4.16

Afkortingen: IQR = interkwartielafstand



*Tabel 3:* Associaties tussen de gemiddelde blootstelling aan luchtvervuiling en de opnameduur (n = 278).

Blootstelling	Estimate	95% CI (Laag – Hoog)	p-waarde
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
2 dagen	+0.91	0.18 - 1.64	0.01
7 dagen	+5.16	2.20 - 8.12	<0.01
Lange termijn	+2.79	0.36 - 5.21	0.03
<b>PM<sub>10</sub></b>			
2 dagen	+3.23	0.42 - 6.03	0.02
7 dagen	+3.61	1.20 - 6.02	0.00
Lange termijn	+2.13	0.28 - 3.97	0.02
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>			
2 dagen	+1.26	-0.65 - 3.18	0.20
7 dagen	+1.30	-1.64 - 4.25	0.39
Lange termijn	+2.80		0.03
<b>NO<sub>2</sub></b>			
2 dagen	+2.73	0.01 - 5.46	0.05
7 dagen	+5.78	2.86 - 8.70	0.00
Lange termijn	+3.15	0.39 - 5.90	0.03

Estimates opnameduur werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartielafstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

*Tabel 4:* Associaties tussen de gemiddelde luchtvervuiling blootstelling en de opnameduur in de gecombineerde studiegroep van intensieve zorg patiënten van AZ Nikolaas en UZ Antwerpen (n = 95).

Blootstelling	Estimate	95% CI (Laag – Hoog)	p-waarde
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
2 dagen	+9.60	3.38 - 15.81	<0.01
7 dagen	+8.27	1.23 - 15.31	0.02
Lange termijn	-1.09	-9.74 - 7.56	0.81
<b>PM<sub>10</sub></b>			
2 dagen	+8.83	3.59 - 14.07	<0.01
7 dagen	+9.78	3.25 - 16.30	<0.01
Lange termijn	+1.61	-4.46 - 7.68	0.60
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>			
2 dagen	+7.10	0.79 - 13.41	0.03
7 dagen	+9.55	0.51 - 18.59	0.04
Lange termijn	+1.40	-4.01 - 6.80	0.61
<b>NO<sub>2</sub></b>			
2 dagen	+6.19	0.40 - 11.98	0.04
7 dagen	+2.39	-4.52 - 9.30	0.50
Lange termijn	+1.81	-4.70 - 8.31	0.59

Estimates voor de opnameduur werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartiel afstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

*Tabel 5:* Associaties tussen de gemiddelde luchtvervuiling blootstelling en de early warning score (n = 278).

Exposure	Estimate	95% CI (Laag – Hoog)	p-waarde
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
2 dagen	+0.04	-2.16 - 2.25	0.36
7 dagen	+0.40	0.03 - 0.76	0.03
Lange termijn	+0.03	-0.32 - 0.27	0.84
<b>PM<sub>10</sub></b>			
2 dagen	+0.15	-0.20 - 0.49	0.40
7 dagen	+0.29	0.00 - 0.59	0.05
Lange termijn	+0.03	-0.19 - 0.26	0.77
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>			
2 dagen	+0.04	-0.20 - 0.27	0.76
7 dagen	-0.08	-0.44 - 0.28	0.65
Lange termijn	+0.06	-0.25 - 0.36	0.72
<b>NO<sub>2</sub></b>			
2 dagen	+0.20	-0.13 - 0.54	0.23
7 dagen	+0.45	0.09 - 0.81	0.01
Lange termijn	-0.09	-0.43 - 0.25	0.60

Estimates voor de early warning score werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartiel afstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

*Tabel 6: Odds Ratios voor de opname op intensieve zorg in associatie met de gemiddelde luchtvervuiling blootstellingen voor de gecombineerde studiegroep van AZ Nikolaas en UZ Antwerpen (n = 323).*

Exposure	Odds Ratio	95% CI (Laag - Hoog)	p-waarde
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
2 dagen	0.99	0.90 - 1.09	0.62
7 dagen	1.21	0.83 - 1.75	0.40
Lange termijn	0.83	0.62 - 1.10	0.19
<b>PM<sub>10</sub></b>			
2 dagen	1.07	0.74 - 1.55	0.85
7 dagen	1.28	0.94 - 1.74	0.14
Lange termijn	1.32	1.04 - 1.68	0.03
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>			
2 dagen	1.27	1.07 - 1.60	0.04
7 dagen	1.41	1.01 - 1.97	0.03
Lange termijn	2.12	1.57 - 2.85	<0.01
<b>NO<sub>2</sub></b>			
2 dagen	1.20	0.79 - 1.81	0.22
7 dagen	2.00	1.41 - 2.90	<0.01
Lange termijn	2.46	1.79 - 3.49	<0.01

Odds Ratios voor de opname op intensieve zorg werden bepaald met behulp van binomiale logistische regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartiel afstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

*Tabel 7: Odds Ratios voor de opname op intensieve zorg in associatie met de gemeten koolstofdeeltjes in bloed (n = 278).*

Exposure	Odds Ratio	95% CI (Laag - Hoog)	p-waarde
<b>Koolstofdeeltjes in bloed</b>	1.19	1.00 - 1.42	0.05

Odds Ratios voor de opname op intensieve zorg werden bepaald met behulp van binomiale logistische regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartiel afstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.



*Tabel S1: Associaties tussen de gemiddelde luchtvervuilingblootstelling en de verzadiging aan zuurstof (%) in bloed bij opname (n = 278).*

Exposure	Estimate	95% CI (Laag – Hoog)	p-waarde
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
2 dagen	0.04	-0.14 - 0.22	0.67
7 dagen	-0.21	-0.95 - 0.54	0.59
Lange termijn	0.02	-0.57 - 0.61	0.95
<b>PM<sub>10</sub></b>			
2 dagen	0.20	-0.49 - 0.89	0.57
7 dagen	-0.08	-0.68 - 0.52	0.80
Lange termijn	-0.11	-0.55 - 0.34	0.64
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>			
2 dagen	0.06	-0.41 - 0.53	0.79
7 dagen	0.08	-0.64 - 0.80	0.82
Lange termijn	-0.18	-0.79 - 0.43	0.57
<b>NO<sub>2</sub></b>			
2 dagen	0.17	-0.49 - 0.84	0.61
7 dagen	-0.34	-1.08 - 0.39	0.36
Lange termijn	-0.22	-0.90 - 0.45	0.52

Estimates voor de verzadiging aan zuurstof werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartielafstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

*Tabel S2: Associaties tussen de gemiddelde luchtvervuilingblootstellingen en de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio bij opname (n = 278).*

<b>Exposure</b>	<b>Estimate</b>	<b>95% CI (Laag – Hoog)</b>	<b>p-waarde</b>
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
2 dagen	3.05	-1.06 - 7.16	0.15
7 dagen	6.81	-10.37 - 23.99	0.44
Lange termijn	-9.54	-23.25 - 4.17	0.17
<b>PM<sub>10</sub></b>			
2 dagen	11.66	-4.34 - 27.67	0.15
7 dagen	6.25	-8.08 - 20.58	0.39
Lange termijn	-8.66	-19.00 - 1.68	0.10
<b>KOOLSTOFDEELTJES</b>			
2 dagen	4.63	-6.07 - 15.33	0.40
7 dagen	8.25	-8.36 - 24.86	0.33
Lange termijn	-4.64	-19.06 - 9.78	0.53
<b>NO<sub>2</sub></b>			
2 dagen	1.68	-14.39 - 17.75	0.84
7 dagen	-5.35	-22.96 - 12.27	0.55
Lange termijn	-5.17	-21.21 - 10.88	0.53

Estimates voor de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartiel afstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.



*Tabel S3: Beschrijving van de demografische en medische karakteristieken van de patiënten op intensieve zorg van het UZ Antwerpen (n = 45).*

	Gemiddelde (+- SD)	Frequentie (%)
<b>Demografische karakteristieken</b>		
Leeftijd (years)	58.02 (+- 15.63)	
BMI	28.57 (6.08)	
Geslacht		
• Man		29 (64.4%)
Ethniciteit		
• Kaukasich		32 (71.1%)
• Noord-Afrikaans		11 (24.4%)
• Midden-oostelijk		1 (2.2%)
• Aziatisch		0 (0%)
• Zwart-Afrikaans		1 (2.2%)
Opleiding		
• Laag		9 (20.0%)
• Medium		27 (60.0%)
• Hoog		9 (20.0%)
Rookstatus		
• Actief		1 (2.2%)
• Ex		22 (48.9%)
• Nooit		22 (48.9%)
• Passief		0 (0%)
<b>Medische karakteristieken</b>		
CRP (mg/dL)	235.72 (+- 105.02)	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	87.38 (+- 52.64)	
Neutrophils count	9.03 (+- 6.43)	
Eosinophils count	0.02 (+- 0.05)	
Monocytes count	0.69 (+- 1.38)	
Platelets count	236.56 (+- 88.03)	
Charlson comorbidity index		
• 0		25 (55.6%)
• 1-2		15 (33.3%)
• 3-4		4 (8.9%)
• >=5		1 (2.2%)



*Tabel S4: Associaties tussen demografische karakteristieken van de studiepopulatie en de opnameduur (n = 278).*

	Estimate	95%CI	p-waarde
<b>Leeftijd (+ 10 jaar)</b>	+2.99	+1.57 to +4.4	<0.01
<b>Geslacht (ref = Vrouw)</b>			
• Man	+5.24	+1.24 to +9.24	0.01
<b>BMI (+ 1 unit)</b>	- 0.12	-0.49 to 2.41	0.51
<b>Opleiding (ref = Laag)</b>			
• Medium	+5.18	-13.5 to 23.9	0.59
• Hoog	+2.95	-16.3 to 22.2	0.76
<b>Rookstatus (ref = Actief)</b>			
• Ex	6.26	-5.6 to 18.1	0.29
• Nooit	7.85	-4.06 to 19.7	0.20
• Passief	8.60	-25.8 to 43.1	0.62
<b>Comorbiditeit index (+ 1 unit)</b>	0.43	-0.55 to 1.41	0.39
<b>Gemiddelde temperatuur (+ 1°C)</b>	-0.17	-0.68 to 0.35	0.52
<b>Datum van opname</b>	<0.01	<0.01	0.96

Tabel S5: Distributie van de ruimtelijke parameters (percentages groene ruimte rondom het thuisadres, en afstand tot grote weg).

Blootstelling	Min	1ste kwartiel	Mediaan	3de kwartiel	Max	IQR
<b>Percentage groen (totaal) in radius van...</b>						
50m	<0.01	0.26	0.39	0.49	0.99	0.24
100m	0.02	0.31	0.41	0.49	1.00	0.18
300m	0.07	0.33	0.38	0.46	0.88	0.14
500m	0.15	0.31	0.38	0.44	0.82	0.13
1000m	0.15	0.30	0.36	0.41	0.75	0.11
2000m	0.12	0.30	0.34	0.34	0.62	0.05
<b>Percentage laag groen (&lt; 3m) in radius van...</b>						
50m	0.00	0.18	0.29	0.37	0.68	0.12
100m	0.02	0.22	0.29	0.36	0.60	0.10
300m	0.05	0.20	0.26	0.30	0.45	0.08
500m	0.09	0.20	0.24	0.28	0.40	0.07
1000m	0.09	0.18	0.22	0.25	0.39	0.08
2000m	0.08	0.16	0.20	0.22	0.34	0.10
<b>Percentage hoog groen (&gt;3 m) in radius van...</b>						
50m	0.00	0.02	0.06	0.14	0.77	0.19
100m	0.00	0.05	0.09	0.15	0.87	0.15
300m	0.00	0.08	0.12	0.17	0.70	0.10
500m	0.02	0.10	0.12	0.16	0.65	0.08
1000m	0.04	0.09	0.12	0.17	0.62	0.07
2000m	0.03	0.10	0.13	0.20	0.48	0.06
<b>Afstand tot weg (m)</b>	15.07	139.08	389.52	614.55	3374.05	699.79

Tabel S6: Associaties tussen ruimtelijke parameters (percentages groene ruimte rondom het thuisadres, en afstand tot grote weg) en de opnameduur (n = 278).

Blootstelling	Estimate	95% CI (Laag – Hoog)	p-waarde
<b>Percentage groen (totaal) in radius van...</b>			
50m	-1.40	-4.03 – 1.22	0.29
100m	-0.55	-2.93 – 1.83	0.66
300m	0.35	-1.79 – 2.49	0.75
500m	0.53	-1.77 – 2.84	0.65
1000m	-0.18	-2.58 – 2.23	0.88
2000m	0.07	-1.04 – 1.19	0.90
<b>Percentage hoog groen (&gt; 3m) in radius van...</b>			
50m	-2.34	-4.30 - -0.38	0.02
100m	-1.38	-3.12 – 0.36	0.12
300m	-0.58	-2.25 – 1.09	0.49
500m	-0.64	--2.26 – 0.98	0.44
1000m	-1.25	-3.21 – 0.70	0.21
2000m	-1.41	-4.33 – 1.52	0.35
<b>Percentage laag groen (&lt; 3m) in radius van...</b>			
50m	0.83	-1.91 – 3.56	0.55
100m	1.24	-1.33 – 3.81	0.35
300m	1.93	-0.65 – 4.52	0.14
500m	2.52	-0.08 – 5.12	0.06
1000m	2.37	-0.35 – 5.09	0.09
<b>2000m</b>	2.37	-0.35 – 5.09	0.09
<b>Afstand tot weg</b>	-2.19	-4.23 - -0.15	0.04

Estimates voor de ruimtelijke parameters werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartielafstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

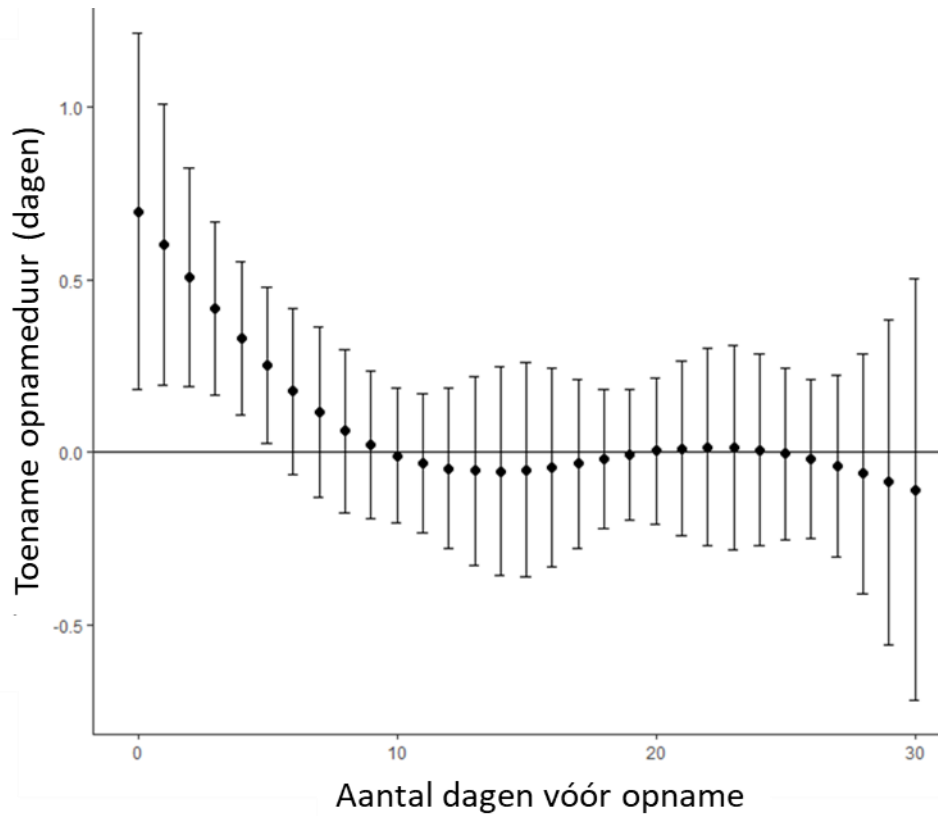


Tabel S7: Multipollutiemodel voor de associatie tussen opnameduur en langetermijn PM<sub>2.5</sub> en NO<sub>2</sub> blootstelling.

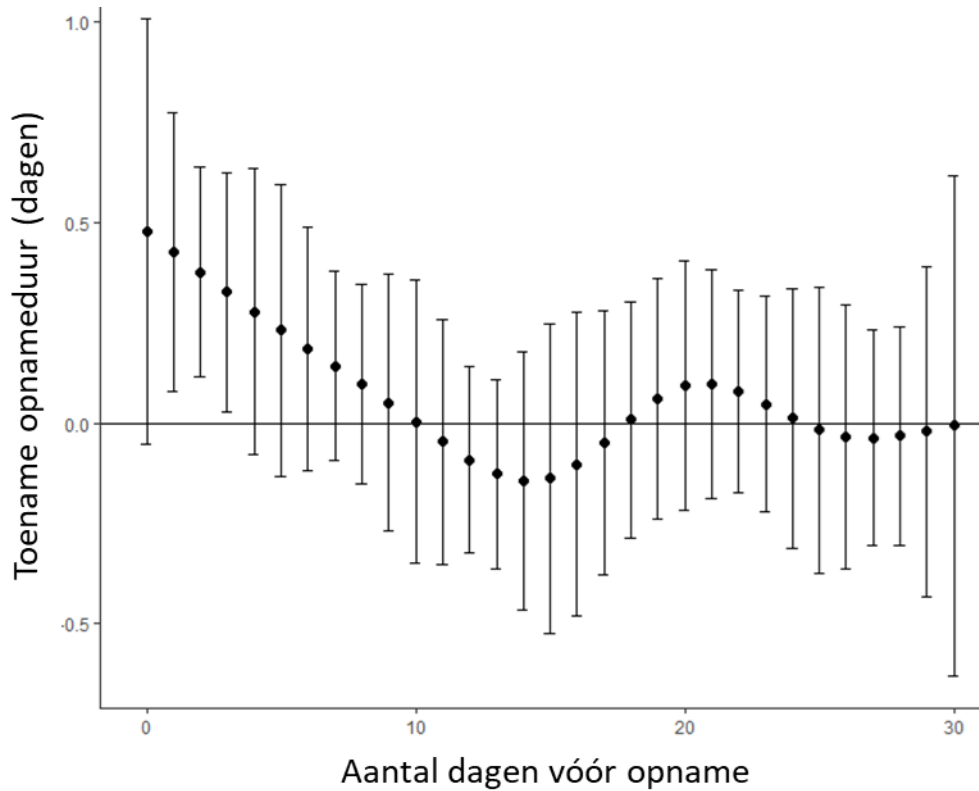
Exposure	Estimate	95% CI (Laag – Hoog)	p-waarde
PM <sub>2.5</sub>	+2.12	-0.64 – 4.87	0.17
NO <sub>2</sub>	+2.21	-0.96 – 5.37	0.13

Estimates voor de opnameduur werden bepaald met behulp van lineaire regressiemodellen en zijn uitgedrukt voor een interkwartielafstand van de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, datum van opname, de gemiddelde temperatuur op de dag van opname, en de Charlson comorbidity index. Afkortingen: 95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

## 1.7 FIGUREN

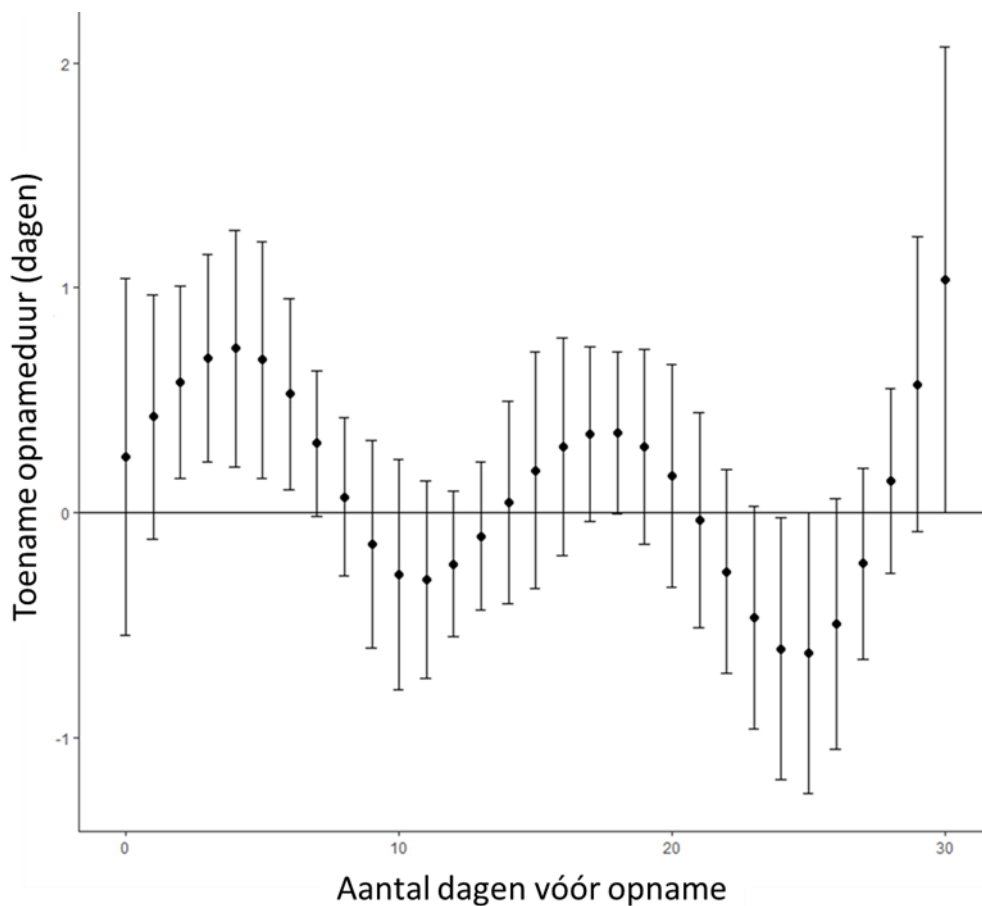


**Figuur 1:** Dag-specifieke estimates en 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de associatie tussen PM<sub>2.5</sub> blootstelling en de opnameduur (in dagen). De estimates zijn weergegeven voor een 5 µg/m<sup>3</sup> toename in de PM<sub>2.5</sub> blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, dag van opname, gemiddelde temperatuur op de dag van opname en de Charlson comorbiditeit index.

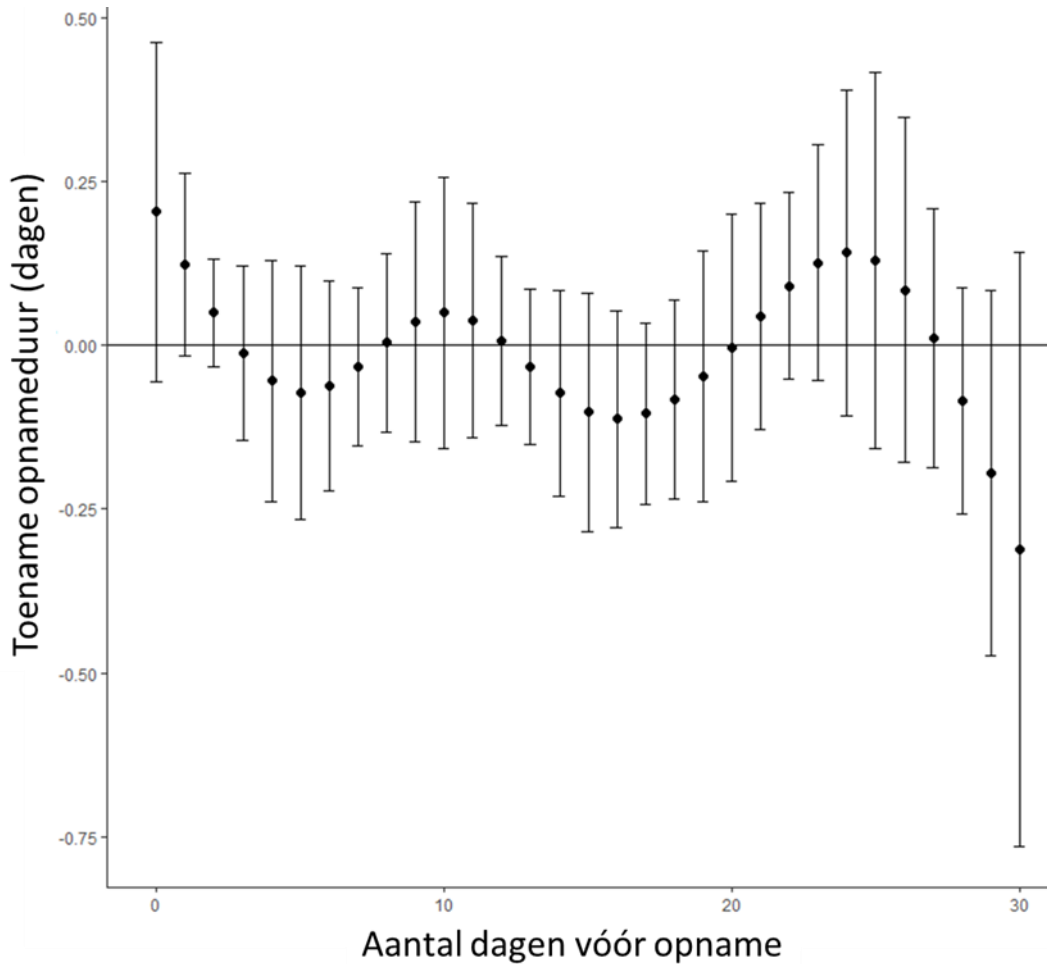


**Figuur 2:** Dag-specifieke estimates en 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de associatie tussen PM<sub>10</sub> blootstelling en de opnameduur (in dagen). De estimates zijn weergegeven voor een 5 µg/m<sup>3</sup> toename in de PM<sub>10</sub> blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, dag van opname, gemiddelde temperatuur op de dag van opname en de Charlson comorbiditeit index.





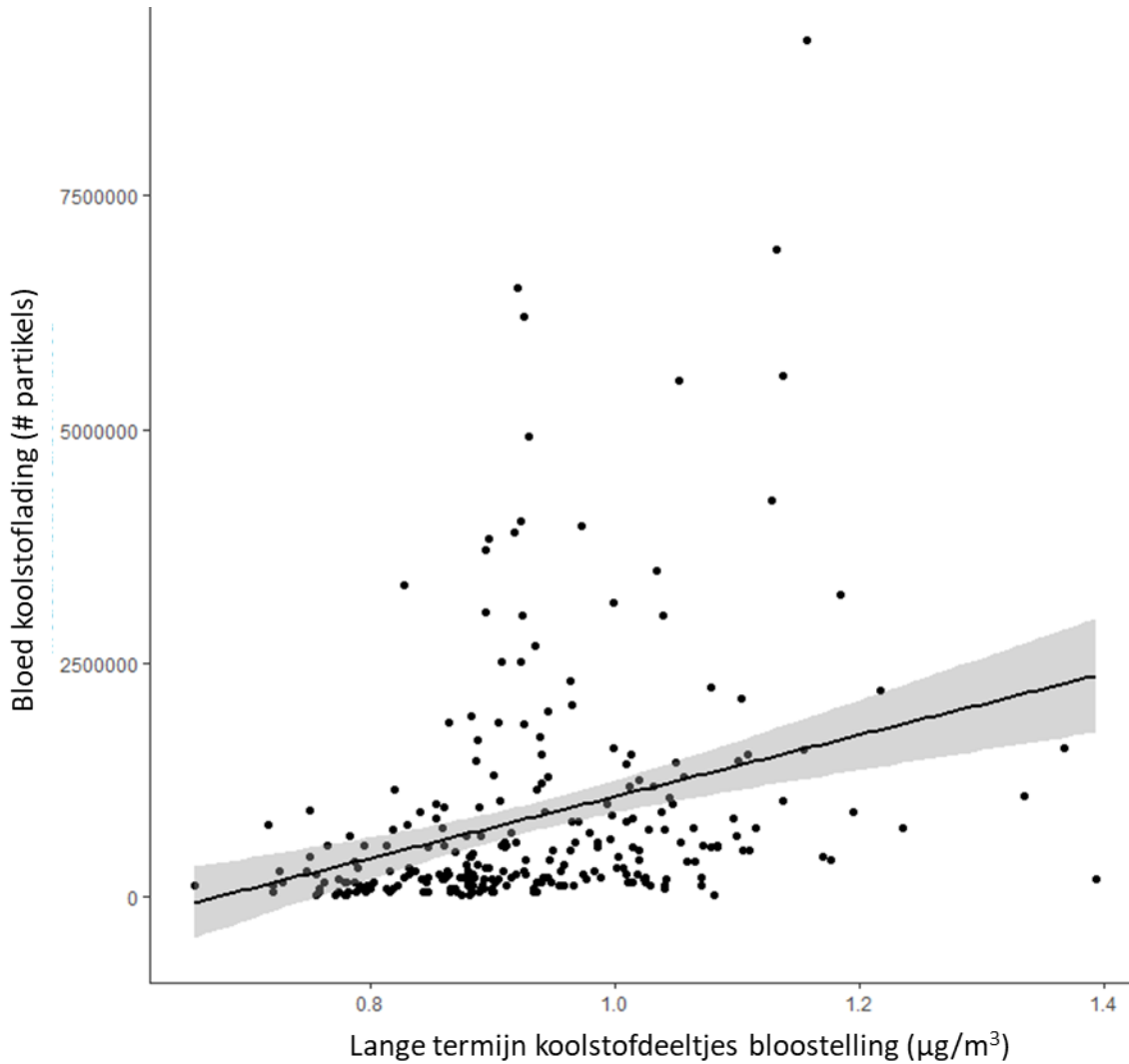
**Figuur 3:** Dag-specifieke estimates en 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de associatie tussen NO<sub>2</sub> blootstelling en de opnameduur (in dagen). De estimates zijn weergegeven voor een 5 µg/m<sup>3</sup> toename in de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, dag van opname, gemiddelde temperatuur op de dag van opname en de Charlson comorbiditeit index.



**Figuur 3:** Dag-specifieke estimates en 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de associatie tussen blootstelling aan koolstofdeeltjes en de opnameduur (in dagen). De estimates zijn weergegeven voor een  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  toename in de blootstelling. Alle modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, rookstatus, dag van opname, gemiddelde temperatuur op de dag van opname en de Charlson comorbiditeit index.







**Figuur S1:** Correlatie tussen de gemeten koolstofdeeltjes in bloed en de gemodelleerde chronische blootstelling aan koolstofdeeltjes (Pearson correlatie coefficient = 0.29,  $p < 0.01$ ).

## 2 MANUSCRIPT

### CONFIDENTIAL MANUSCRIPT

#### 2.1 ABSTRACT

##### *Background*

Exposure to air pollutants (AP) such as particulate matter (PM), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and black carbon (BC), is recognized as an important cause of disease. Existing evidence suggests that exposure to AP increases the risk of developing diseases related to the respiratory system such as asthma, COPD, and acute respiratory infections. In this study, we aim to investigate if recent or chronic exposures to AP are associated with COVID-19 disease severity in a cohort of hospitalised COVID-19 patients.

##### *Methods*

283 COVID-19 patients were recruited at the time of admission to hospital. Several clinical parameters and outcomes were collected from medical records, including the duration of stay, the early-warning score (EWS), oxygen saturation in blood at admission, admission to the intensive care unit (ICU), and clinical improvement at 30 and at 90 days after the day of admission. Daily exposure levels for PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and BC were modelled using a high-resolution spatiotemporal model. Associations between short-term exposure (up to 30 days before admission) to air pollutants and clinical outcomes were modelled using distributed lag non-linear models (DLNMs). Additionally, based on daily exposure levels, average exposures 2 days and 1 week before admission were calculated. Finally, chronic exposure was defined as the average daily exposures from 2016 until 2019. Multiple regression models were used to investigate the associations between clinical outcomes and recent and chronic AP exposures while adjusting for potential confounders.

##### *Findings*

We observed a significant association between the duration of stay and exposure to PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> (both recent and chronic exposure). On average, the duration of stay increased by 1 to 6 days for an interquartile range (IQR) increase in average exposure to AP in the week before admission (PM<sub>2.5</sub>: +5.2 days, PM<sub>10</sub>: +3.6 days, NO<sub>2</sub>: +5.8 days). Black carbon exposure the week before hospitalisation was not associated with duration of hospitalisation. Chronic exposure (average exposure between 2016 and 2019) to AP was associated with 2 to 3 days increased duration of stay (PM<sub>2.5</sub>: +2.8 days, PM<sub>10</sub>: +2.1 days, NO<sub>2</sub>: +3.2 days, BC: +2.8 days). Furthermore, an increase in PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> exposure 1

week before admission was associated with higher EWS (+0.40, and +0.29 respectively for an IQR exposure increase). We observed no associations between AP exposure and oxygen saturation in blood, or the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio.

***Interpretation***

Exposure to AP was associated with duration of stay and EWS scores at the time of admission, which implies a potential link between AP exposure and COVID-19 disease severity, and a significant influence of AP exposure on the pressure on medical care systems during the COVID-19 pandemic.

## 2.2 INTRODUCTION

Several patient subgroups are at greater risk of more severe COVID-19 infection including patients with advanced age, obesity, or underlying disease such as diabetes mellitus and cardiovascular disease. Emerging data also suggests that both genetics and air pollution may modulate risk of disease by increasing patient susceptibility to infection. Ambient air pollution constitutes a serious risk factor not only for the emergence of respiratory infections, but also for the development of reduced pulmonary function and/or aggravation of existing pulmonary disease (3). However, there are no studies reporting on the influence of pre-admission exposure to ambient air pollution on the duration of mechanical ventilation in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU). Recently, we showed that short-term exposure to particulate and gaseous air pollution prior to hospital admission is an important – modifiable – risk factor that prolongs the duration of ventilation in non-COVID patients. Inhalation of elevated concentrations of air pollution result in inflammation processes of mucus membranes in the pulmonary tract and is a factor that could influence the process of a COVID-19-infection. Here, we investigate whether exposure to air pollution explains the clinical course of hospitalised COVID-19 patients (4). To test these objectives, we collected data of hospitalised COVID-19 patients and assessed long term and recent exposure to residential ambient air pollution. Further, we measured black carbon particles in the blood of patients and related both the external and internal markers of air pollution exposure to clinical outcomes.

## 2.3 METHODS

### 2.3.1 Study population

283 hospitalised patients with laboratory-confirmed COVID-19 were recruited at time of admission to the hospital AZ Nikolaas (Sint-Niklaas, Flanders, Belgium) between May 2020 and March 2021. Any adult patients, aged  $\geq 18$  years old, affected by COVID-19 admitted to the hospital were considered as eligible for this study. For five patients (1.7%) living outside of Belgium we had no information on residential exposure to air pollutants. Therefore, the final sample size for analyses was 278. Written informed consent was obtained from all participants and ethical approval was given by the ethical committee of AZ Nikolaas and Hasselt University (Registration number: B2020115000006).

An additional number of patients (n = 45) from the intensive care unit of the Antwerp University Hospital (UZA) located in Antwerp (Flanders, Belgium) was used to examine the associations between AP exposure and clinical outcomes specifically in a sample of patients from intensive care. The combined number of intensive care patients from AZ Nikolaas and UZ Antwerpen was 87.

### 2.3.2 Data collection

Several clinical parameters and outcomes were collected from medical records, including the duration of stay, the early-warning score (EWS), oxygen saturation in blood at admission, admission to the intensive care unit (ICU), and clinical improvement at 30 and at 90 days after the day of admission. In (CRP), ferritin, white blood cell count (WBC), monocytes, eosinophils, lymphocytes, neutrophils, platelets). Personal data retrieved from medical records included the patients' age, sex, age, educational level, ethnicity, smoking status, and BMI.

Duration of stay was defined as the total number of days that patients remained hospitalised from the date of hospitalisation until the date of hospital discharge. We collected data on mortality established parameters of comorbidity (Charlson Comorbidity Index, early warning score). The early warning score is a scoring system which assists with the detection of physiological changes and may help to identify patients at risk for further deterioration. Information regarding the intensity of care received was obtained, especially in terms of respiratory status (ventilation duration, respiratory support, oxygen saturation in blood at time of admission, and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio). Ventilation duration was calculated by summing the duration (in hours) at all consecutive (invasive and non-invasive) ventilation episodes during the same admission and was rounded to the nearest number of whole days. Oxygen saturation level ( $\text{SpO}_2$ ) was recorded at the time of admission, to provide an index of respiratory efficiency. The ratio of arterial partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) is an index used to classify the severity of acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Blood and urine samples were collected at hospital admission. Inflammation markers (C-reactive protein (CRP), ferritin, white blood cell count (WBC), monocytes, eosinophils, lymphocytes, neutrophils, platelets) related to severe COVID-19 infection were measured in serum (Chen et al., 2020).

#### *2.3. Ambient air pollution*

Residential addresses of the patients were geocoded. Daily residential exposure ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) to particulate matter with aerodynamic diameter less than  $2.5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2.5}$ ), less than  $10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ), black carbon (BC), and  $\text{NO}_2$  was estimated using a spatial-temporal interpolation method, which integrates the land-cover data obtained from satellite images (CORINE land-cover) (Janssen et al., 2008) and air pollution data of fixed monitoring stations in combination with a dispersion (Lefebvre et al., 2013). The dispersion model uses the results from the interpolation method as background and superimposes the effect of industrial point sources and line sources from traffic to calculate the daily concentration at high resolution. Model performance was evaluated by leave-one-out cross-validation and based on 34 monitoring points for  $\text{PM}_{2.5}$ , 58 for  $\text{PM}_{10}$ , 14 for BC, and 44 for  $\text{NO}_2$ . Validation statistics of the model indicated that the spatial-temporal variability was explained by 80% for  $\text{PM}_{2.5}$  (Maiheu et al. 2013), 70% for  $\text{PM}_{10}$ , 74% for BC (5) (Lefebvre et al., 2011), and 78% for  $\text{NO}_2$  (Maiheu et al. 2013). Daily exposures up to 30 days before admission were used to model

distributed lag non-linear models (DLNMs) in order to investigate the associations with clinical outcomes. Additionally, by averaging the daily concentration, we obtained the average residential exposure during two and seven days before the day of admission. Lastly, chronic exposure was calculated by averaging the daily exposures over a four-year period (2016-2019). We did not include exposure of recent years (2020-2021) for calculating chronic exposures, due to the fluctuations in air pollution in comparison to the previous years as a consequence of traffic reduction due to COVID-19 measures. Additionally, the residential distance to major roads, defined as highways and other national roads, was calculated, using Geographic Information System (GIS) functions with ArcGIS 10 software (Esri Inc., US).

The individual internal black carbon load was quantified in whole blood using a specific and sensitive detection technique based on white light generation of carbonaceous particles under femtosecond pulsed illumination as previously reported (6–8). All images were collected at room temperature using a Zeiss LSM880 (Carl Zeiss, Germany) equipped with a femtosecond pulsed laser (810 nm, 120 fs, 80 MHz, MaiTai DeepSee, Spectra-Physics, USA) tuned to a central wavelength of 810 nm using a Plan-Aprochromat 20x/0.8 (Carl Zeiss, Germany). Two-photon induced white light emission by carbonaceous particles was acquired in the non-descanned mode after spectral separation and emission filtering using 400-410 nm and 450-650 nm band-pass filters. Each blood sample was vortexed and aliquoted at 100 µL per imaging chamber constructed by placing a glass coverslip (24x24 mm, #1.5, VWR, The Netherlands) on a microscopic glass slide (75x25, VWR, The Netherlands) merged with 100 µm thick double-sided tape (4959, Tesa, Germany). The blood-filled imaging chambers were air-sealed to prevent drying. Ten by ten tile scans were collected 5 µm inwards from the bottom of the imaging chamber (i.e., 170 µm thick 24x24 mm coverslip). The resulting tile scans had a field of view of 4250.96x4250.96 µm<sup>2</sup> containing 100 images with a 5120x5120 pixel resolution and were recorded with a 1.54 µs pixel dwell time at three different locations in the imaging chamber. To determine the number of BC particles in the images, a peak-find algorithm counting connected pixels above a threshold value of 80% and 20% from the highest pixel intensity of the narrow second harmonic generation channel (400-410 nm) and two-photon excited autofluorescence channel (450-650 nm), respectively, was used. These thresholds resulted in highly reproducible values, which were checked manually using Fiji (ImageJ v2.0, open source software, <http://fiji.sc/Fiji>). The average amount of particles detected in the different tile scans was normalised to the image volume using the focal volume estimated from the point spread function of the optical system. Finally, the result was expressed as the number of detected BC particles per millilitre blood.

### 2.3.3 Surrounding green space

We estimated the surface area of green space (%) in several radii (50, 100, 300, 500, 1000, and 2000 m) around the residence using the aerial-photo-based high-resolution (1 m<sup>2</sup>) land-cover dataset, Groenkaart Vlaanderen 2013 (Green



Map of Flanders). The Green Map is established on raster-segmentation classification of the summer flight ortho-photos from 2012 [Agency for Nature and Forest (ANB) and AGIV] and provides high-resolution information on natural elements, identified as all non-agricultural vegetation and further referred to as green space. We used three measures from this dataset: (1) high green (vegetation height higher than 3 m), (2) low green (vegetation height lower than 3 m), and (3) total green space. The third measure was the sum of the other two. All analyses were carried out using ArcGIS 10 software (Esri Inc., US).

### 2.3.4 Statistical analyses

All statistical analyses were performed using R version 4.0.2 (R Core Team, Vienna, Austria). The threshold for statistical significance was set at a 95% confidence level ( $p < 0.05$ ). Linear regression models were used to investigate the relationship between exposure to air pollutants and duration of stay, early warning scores, and blood oxygen saturation at the time of admission. Distributed lag non-linear models (DLNM, using R package “dlnm” version 2.4.7) were used to estimate day-specific associations between short-term exposure to air pollutants in up to 30 days before admission. Additionally, ordinal logistic regression models were used to estimate the Odds Ratios (OR) for admission to the intensive care unit (ICU). All estimates are presented for an interquartile range (IQR) increase in the exposure variable. Covariates were selected *a priori*. All models were adjusted for age, gender, BMI, education, smoking status, average temperature at the day of admission and the Charlson comorbidity index.

## 2.4 RESULTS

### 2.4.1 Study population

The descriptive statistics of the study population are summarised in Table 1. The study consisted of 282 participants with a mean age of 67.1 years old (range: 20.1 to 98.3). The study population contained a higher number of men (n = 156, 55.3%) than women (n = 126, 44.7%). Most patients obtained a secondary degree (n = 152, 53.9%), whereas 83 participants (87.9%) obtained a primary education degree or no degree at all and 47 participants (16.7%) obtained a college or university degree. A large proportion of the patients were of Caucasian ethnicity (n = 248, 87.9%), patients with a north-African ethnicity was the second largest proportion (n = 21, 7.4%). A smaller number of patients were of Middle-Eastern (n = 6, 2.1%), Asian (n = 6, 2.1%) or black-African (n = 1, 0.4%) ethnicity. Most patients never smoked (n = 149, 52.8%) 8 patients (2.8%) were active smokers. no patient reported exposure to passive tobacco smoke at home.

### 2.4.2 Air pollution exposure

The distribution of the average residential exposure to PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, BC and NO<sub>2</sub> (2 days and 7 days before admission, and average chronic exposure from 2016 to 2019) is described in Table 2. The measured black carbon particles in blood were significantly correlated with the modelled chronic exposure levels to black carbon (Pearson correlation coefficient = 0.29, p < 0.01) (Figure S1).

### 2.4.3 Duration of stay

The duration of stay was significantly associated with various demographic variables. Patient age had the strongest association (Table S4). For a 10 year increase in patient age, the duration of stay increased by 3.02 days (p < 0.01), while controlling for all other demographic variables (gender, BMI, education, smoking status, Charlson comorbidity index, average temperature at admission and date of admission). Furthermore, male patients had a longer duration of stay on average than female patients (+5.25 days on average, p = 0.01). None of the other covariates were significantly correlated with the duration of stay.

We observed several significant associations between the duration of stay and exposure to air pollutants (Table 3). We observed a significant association between the duration of stay and exposure to PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> (both recent and chronic exposure). For BC, only chronic exposure was significantly associated with the duration of stay. Using distributed non-linear models (DNLMS), we investigated day-specific differences in the duration of stay for increases in exposure to air pollutants 30 days before hospital admission (Figure 1 and Figure 2). The DLNM model identified the week before hospitalisation as the most significant recent exposure window (for PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> exposure) associated with the duration of hospitalisation. On average, the duration of stay increased by 1 to 6 days for an interquartile



range (IQR) increase in average exposure to air pollution the week before admission (PM<sub>2.5</sub>: +5.2 days, PM<sub>10</sub>: +3.6 days, NO<sub>2</sub>: +5.8 days). Chronic exposure (defined as the average exposure between 2016 and 2019) to AP was associated with 2 to 3 days increased duration of stay (PM<sub>2.5</sub>: +2.8 days, PM<sub>10</sub>: +2.1 days, NO<sub>2</sub>: +3.2 days, BC: +2.8 days).

We observed an interaction between patient age, short-term PM<sub>2.5</sub> exposure and the duration of stay. For patients one standard deviation older than the average age (+16.5 years, 83.5 years old), an IQR increase in the average exposure to PM<sub>2.5</sub> during the week before admission was associated with an increase in the duration of stay of 8.47 days (p-value interaction = 0.04). By contrast, for patients one standard deviation younger than the average (50.5 years old), duration of stay increased by 2.10 days for an IQR increase in average PM<sub>2.5</sub> exposure one week before admission. Similar trends were observed for average PM<sub>10</sub> exposure one week before admission, but were not significant at the 95% confidence level (p-value interaction = 0.15). No significant interactions were observed with age for the other exposure variables (short-term NO<sub>2</sub> or BC, or long-term PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> or BC).

Similarly, we observed a significant moderating effect of patient gender on the association between duration of stay and air pollutant exposure, with the effect of both long- and short-term PM<sub>2.5</sub> exposures being more pronounced for men than for women (p-value interaction = 0.04).

#### 2.4.4 Duration of ventilation

Long-term exposure to black carbon was significantly associated with the duration of ventilation. For an IQR increase in long-term black carbon exposure, the duration of ventilation increased by 0.62 days (p = 0.04). Similar trends were observed for long-term PM<sub>10</sub> (+ 0.37 days, p = 0.11) and NO<sub>2</sub> (+ 0.60 days, p = 0.06) exposure. In terms of short term exposure, there was a trend between average NO<sub>2</sub> exposure (+ 0.67 days, p = 0.09) during the week before admission and ventilation duration, but no associations for recent exposure with the other ambient pollutants were found.

#### 2.4.5 Early warning score

We observed significant associations between exposure to PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>, and early warning scores at the time of admission (Table 5). On average, an IQR increase in average PM<sub>2.5</sub> exposure during the week before admission was associated with a 0.40 point increase in the early warning score on average (p = 0.03). An IQR increase in average PM<sub>10</sub> exposure 7 days before admission was associated with a 0.29 point increase in the early-warning score on average (p = 0.05). Finally, an IQR increase in average NO<sub>2</sub> exposure in the week before admission was associated with a 0.45 points increase in the early-warning score on average (p = 0.01). We observed no significant associations between the early-warning score and average exposure during 2 days before admission, or to chronic exposure to air pollutants.



#### 2.4.6 Blood oxygen saturation

We observed no significant associations between exposure to air pollutants and blood oxygen saturation (Table S1).

#### 2.4.7 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio

We observed no significant associations between exposure to air pollutants and the Pa(O<sub>2</sub>)/Fi(O<sub>2</sub>) ratio (Table S2).

#### 2.4.8 Odds of admission to the intensive care unit

Residential exposure to air pollutants was significantly associated with the odds of admission to the intensive care unit. For the sample of patients from AZ Nikolaas, an IQR increase in long-term NO<sub>2</sub> and BC exposure was associated with an odds ratio of 1.88 (p < 0.01) and 1.84 (p < 0.01) respectively.

For the combined sample of AZ Nikolaas and UZA patients (Table 6), we observed similar associations, with more pronounced effect sizes. For an IQR increase in chronic PM<sub>10</sub> exposure, the odds ratio was 1.32 (95%CI: 1.04 to 1.68, p = 0.03). The odds ratio for an IQR increase in chronic BC and NO<sub>2</sub> exposure were 2.12 (95%CI: 1.57 to 2.85, p < 0.01) and 2.46 (95%CI: 1.79 to 3.49, p < 0.01) respectively.

Additionally, we observed a significant increase in the odds ratio for an IQR increase in the average exposure to BC (1.41, 95%CI: 1.01 to 1.97) and NO<sub>2</sub> (2.00, 95% CI: 1.41 to 2.90) one week before admission. No significant associations with the odds ratios were observed for the PM<sub>2.5</sub> exposures.

#### 2.4.9 Black carbon particles in blood

We observed a significant correlation between measured black carbon particles in blood and the modelled long-term exposure to black carbon (Pearson correlation coefficient = 0.29, p < 0.01, Figure S1). Measured black carbon particles were not significantly correlated with the short-term black carbon exposures.

The odds of admission to intensive care units were significantly associated with the measured black carbon particles in blood. The odds ratio for an IQR increase (= 779 000 particles) in measured particles was 1.19 (95%CI: 1.00 to 1.41, p = 0.05). No significant associations were found with the duration of stay (p = 0.36), blood oxygen saturation (p = 0.43), the early warning score (p = 0.26), or the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (p = 0.48).

### 2.5 DISCUSSION

It is clear that the vulnerability of the COVID disease phenotype is not equal and that several subgroups within the population are at greater risk of more severe COVID-19 infection including elderly, persons with obesity (9,10) , or underlying disease such as diabetes mellitus (DM) (11) and cardiovascular disease (12). In this context, we investigated



whether residential exposure to air pollutants (both short and long term), influences disease severity and clinical outcomes in a sample of well characterised hospitalised COVID-19 patients. We observed associations between short- and long-term PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, and NO<sub>2</sub> exposure and the duration of stay in hospital, which implies that air pollutant exposure may have contributed to pressure on healthcare systems during the course of the COVID-19 pandemic. The effect size of an IQR contrast in air pollution exposure on the duration of stay was comparable to the effect size of an increase in age of 10 years. Additionally, for hospitalised patients, odds for admission to the intensive care unit were two-fold higher for an IQR contrast in the long-term exposure to black carbon and NO<sub>2</sub>. This was further confirmed by the association we observed between the blood particle load and the odds of admission to the intensive care unit. Finally, we observed a significant association between average PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> exposure during the week before admission and early warning scores at the time of admission. Combined, these findings show that exposure has a significant impact on disease severity and progression for COVID-19 patients.

Previous studies have demonstrated a link between air pollution exposure and lung-related diseases such as asthma, COPD, and acute respiratory infections. Furthermore, evidence suggests AP exposures may cause inflammatory processes in the mucus membranes of the pulmonary tract which can result in pulmonary dysfunction, which in turn would have a negative impact on the disease progression of a COVID-19 infection. Recently, it has been shown that pre-admission exposure to air pollutants was associated with artificial ventilation duration in a cohort of intensive care patients (4). The results from this study are in line with these results and add to the growing body of evidence that pre-admission exposure to air pollution is an important and modifiable factor that is related with respiratory disease progression in a clinical setting.

In a study in the US that found an association between COVID-19 related mortality and historical PM<sub>2.5</sub> exposures (13). A similar association was found in studies in Poland and Italy (14,15). However, due to the risk of ecological bias (i.e., potential confounding by the use of group variables), (16), the benefits of these types of studies are restricted to generating hypotheses rather than testing them.

We did not observe significant associations between air pollutant exposure and oxygen saturation in blood or the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at the time of hospital admission. This may be explained by the occurrence of emergency aid factors before the time of admission that we could not account for. For example, many patients may have received an unknown quantity of additional oxygen support in the ambulance on the way to the hospital, which would affect these measurements.

Our study only evaluates the progression of the disease for hospitalised COVID 19 patients and was not designed to study the risk whether air pollution determines the risk for hospitalisation. The most important limitation is the limited sample size. On the other hand we had well characterised patients. . Patient level data with regard to socio-economic status, age, gender, height, weight, smoking status and comorbidities was available for all participants, which allowed us to account for these potential confounding factors. We excluded seasonality, time variant changes and meteorological conditions such as the average temperature at the day of admission, which further reduces the risk our findings were confounded by external factors that could be related to both the clinical outcomes and the exposures. Further, we used validated high resolution spatiotemporal models to estimate air pollutant exposure. We confirmed that external exposure was linked with internal exposure (blood carbon load). Despite the rather small sample size, we observed significant and relatively large effects at low levels of air pollution exposure (in 2017, long term PM<sub>2.5</sub> exposure in Flanders averaged 12.8 µg/m<sup>3</sup>). This shows that in susceptible patients with a diverse disease phenotype such as COVID-19 is, air pollution is one of the factors that determines disease severity in hospitalised patients.

The high transmissibility and virulence of COVID-19 infection, its huge economic and social impact, and the possibility of renewed outbreaks make it essential to gain insights into environmental factors that determine individual susceptibility to COVID-19 infection. We still do not yet understand the exact mechanisms of air pollution affecting the COVID-19 infection. Air pollution impacts on generating several prevalent chronic conditions such as respiratory and cardiovascular conditions that, in turn, could increase the risk of the severe form of COVID-19. Further, air pollution causes systemic inflammation (17–21), influences lung epithelium integrity (22–24), and might imbalance the immune system. Exposure to ambient pollutants, may sustain an inflammatory storm triggered COVID-19 viruses including Interleukins, interferons, tumour necrosis factor, colony stimulating factors, the chemokine family, and growth factors (25).

Mechanistically, COVID19 viruses target cells through the viral structural spike (S) protein that binds to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. Experimental data supports an important role of the ACE2 receptor, which COVID-19 viruses use to infiltrate target cells, in the pathophysiology of infection (26). Indeed, studies showed that susceptibility to COVID-19 infection was correlated with ACE2 expression in cell lines (27–33) . It was hypothesised that higher ACE2 protein level might be associated with a higher local viral load. Future, understanding gene-environment interaction of the ACE2 system will lead to a better insight on susceptibility to the disease. Long-term exposure to particulate air pollution might induce expression of the alveolar ACE-2 receptor. This can raise viral loads in patients



exposed to pollutants and in exchange, deplete the ACE-2 receptors and influence the host defence. We need further insights regarding how the ACE2-gene module (genes relevant to the RAAS system) and how it is associated with severity of COVID-19 infection in interaction with air pollution.

The public health and clinical significance of our findings was underscored by showing that the effect-magnitude of an IQR increase in long-term air pollution was equivalent to a 10 year increase in age. Our study confirmed previously identified important factors of COVID disease severity such as age and gender. Although some studies noted a significant association between BMI and COVID-19 severity in hospitalised patients (9,10), others did not (34). In the latter study, it was suggested that the effect of BMI on COVID-19 susceptibility and severity may be mediated through other comorbidities and might be population dependent.

We found that age and sex modified the association between short-term PM<sub>2.5</sub> exposure and the duration of hospital, with more pronounced associations in persons with advanced age and in men. This might be explained by underlying comorbidities that have a higher prevalence in elderly and in men. However, we accounted for comorbidities, which suggests that the effect-modification of advancing age and male gender for COVID-19 disease severity of hospitalised patients by air pollution cannot be explained fully by differences in comorbidities, and other susceptibility factors might be involved as well.

Overall, in hospitalised patients we found that air pollution while accounting for many other potential prognostic factors is an independent determinant of COVID-19 disease progression in hospitalised patients. Assuming that our associations, based on its internal consistency, are causal, we argue that pressure on the hospitals by COVID-19 was enhanced by air pollution.

### 3 REFERENTIES

1. HILL AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? Proc R Soc Med [Internet]. 1965 May;58(5):295–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14283879>
2. Gu B, Zhang L, Van Dingenen R, Vieno M, Van Grinsven HJ, Zhang X, et al. Abating ammonia is more cost-effective than nitrogen oxides for mitigating PM(2.5) air pollution. *Science*. 2021 Nov;374(6568):758–62.
3. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. 2014 Feb;108(2):287–96.
4. De Weerd A, Janssen BG, Cox B, Bijns EM, Vanpoucke C, Lefebvre W, et al. Pre-admission air pollution exposure prolongs the duration of ventilation in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1204–12.
5. Lefebvre W, Vercauteren J, Schrooten L, Janssen S, Degraeuwe B, Maenhaut W, et al. Validation of the MIMOSA-AURORA-IFDM model chain for policy support: Modeling concentrations of elemental carbon in Flanders. *Atmos Environ - ATMOS Env*. 2011 Dec 1;45:6705–13.
6. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijns EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019 Sep;10(1):3866.
7. Bové H, Steuwe C, Fron E, Slenders E, D’Haen J, Fujita Y, et al. Biocompatible Label-Free Detection of Carbon Black Particles by Femtosecond Pulsed Laser Microscopy. *Nano Lett*. 2016 May;16(5):3173–8.
8. Bongaerts E, Lecante L, Bové H, Roeffaers M, Ameloot M, Fowler P, et al. Ambient black carbon particles travel from mother into the fetal circulation and organs during gestation (Manuscript in preparation, 2022).
9. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021 Jan;143(2):135–44.
10. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism*. 2021 Apr;117:154373.
11. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535–45.
12. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):543–58.
13. X. W, C. NR, B. SM, D. B, F. D. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci Adv [Internet]*. 2022 Feb 20;6(45):eabd4049. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4049>
14. Semczuk-Kaczmarek K, Rys-Czaporowska A, Sierdzinski J, Kaczmarek LD, Szymanski FM, Platek AE. Association between air pollution and COVID-19 mortality and morbidity. *Intern Emerg Med [Internet]*. 2021 Oct 12;1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637085>
15. Frontera A, Cianfanelli L, Vlachos K, Landoni G, Cremona G. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The “double-hit” hypothesis. *J Infect [Internet]*. 2020/05/21. 2020 Aug;81(2):255–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447007>

16. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol*. 1989 Mar;18(1):269–74.
17. Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O’Toole T. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated With Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res*. 2016 Nov;119(11):1204–14.
18. Peters A, Nawrot TS, Baccarelli AA. Hallmarks of environmental insults. *Cell*. 2021 Mar;184(6):1455–68.
19. Laratta CR, Kendzerska T, Carlsten C, Brauer M, van Eeden SF, Allen AJMH, et al. Air Pollution and Systemic Inflammation in Patients With Suspected OSA Living in an Urban Residential Area. *Chest*. 2020 Oct;158(4):1713–22.
20. Elbarbary M, Oganesyanyan A, Honda T, Morgan G, Guo Y, Guo Y, et al. Systemic Inflammation (C-Reactive Protein) in Older Chinese Adults Is Associated with Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar;18(6).
21. Sakai M, Sato Y, Sato S, Ihara S, Onizuka M, Sakakibara Y, et al. Effect of relocating to areas of reduced atmospheric particulate matter levels on the human circulating leukocyte count. *J Appl Physiol*. 2004 Nov;97(5):1774–80.
22. Provost EB, Chaumont A, Kicinski M, Cox B, Fierens F, Bernard A, et al. Serum levels of club cell secretory protein (Clara) and short- and long-term exposure to particulate air pollution in adolescents. *Environ Int*. 2014 Jul;68:66–70.
23. Bonato M, Gallo E, Turrin M, Bazzan E, Baraldi F, Saetta M, et al. Air Pollution Exposure Impairs Airway Epithelium IFN- $\beta$  Expression in Pre-School Children. *Front Immunol*. 2021;12:731968.
24. Glencross DA, Ho T-R, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med*. 2020 May;151:56–68.
25. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020 Oct;509:280–7.
26. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May;126(10):1456–74.
27. Yan H, Jiao H, Liu Q, Zhang Z, Xiong Q, Wang B-J, et al. ACE2 receptor usage reveals variation in susceptibility to SARS-CoV and SARS-CoV-2 infection among bat species. *Nat Ecol Evol* [Internet]. 2021;5(5):600–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41559-021-01407-1>
28. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3–20.
29. Fucic A, Aghajanyan A, Druzhinin V, Minina V, Neronova E. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident [Internet]. Vol. 90, *Archives of Toxicology*. Springer Verlag; 2016 [cited 2020 Sep 6]. p. 2147–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329326/>
30. Qiu A, Rifkin-Graboi A, Chen H, Chong YS, Kwek K, Gluckman PD, et al. Maternal anxiety and infants’ hippocampal development: timing matters. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013;3:e306–e306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2013.79>
31. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020 May;581(7807):215–20.
32. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a



functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov;426(6965):450–4.

33. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020 May;181(4):894-904.e9.
34. Plataki M, Pan D, Goyal P, Hoffman K, Choi JMK, Huang H, et al. Association of body mass index with morbidity in patients hospitalised with COVID-19. *BMJ open Respir Res* [Internet]. 2021 Aug;8(1):e000970. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417256>